

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Deskripsi Masalah

Penyakit Sirosis Bilier Primer atau *Primary Biliary Cirrhosis* (PBC) adalah penyakit dengan kondisi hati dalam keadaan penumpukan jaringan parut atau fibrosa sehingga hati mengeras dan tidak bisa berfungsi dengan baik (Budhiarta, 2017). Penyakit PBC tidak bisa disembuhkan secara total dengan *treatment* obat apa pun kecuali dilakukan transplantasi organ hati. Salah satu cara pasien pengidap penyakit PBC agar dapat menjalani hidup dengan kualitas lebih baik adalah dengan mengonsumsi obat yang dapat memperlambat perkembangan penyakit tersebut (Budhiarta, 2017).

Pada tahun 1974 hingga 1984, *Mayo Clinic* mengumpulkan data pasien pengidap PBC untuk melakukan uji coba *D-penicillamine* terhadap pasien pengidap PBC. Sebanyak 424 pasien PBC yang dirujuk ke *Mayo Clinic* selama interval sepuluh tahun tersebut memenuhi kriteria kelayakan uji coba acak terkontrol *placebo* terhadap obat *D-penicillamine*. 312 kasus pertama dalam kumpulan data berpartisipasi dalam uji coba acak dan sebagian besar berisi data lengkap. 312 pasien tersebut diberi *treatment* obat *D-penicillamine* atau *placebo* secara acak. Sebanyak 112 kasus tambahan tidak berpartisipasi dalam uji klinis, tetapi menyetujui pengukuran dasar dicatat dan diikuti untuk kelangsungan hidup sehingga pasien tersebut tidak memiliki keterangan mengenai *treatment* obat yang mereka dapatkan pada dataset atau dikategorikan sebagai NA (*treatment* yang tidak diketahui). Enam dari kasus tersebut mangkir segera setelah diagnosis atau tidak bersedia untuk mengikuti uji coba dan pendataan, jadi data di sini adalah 106 kasus tambahan serta 312 peserta yang diacak.

Uji acak terkendali atau uji acak terkontrol (*Randomized Controlled Trial, RCT*) yang dilakukan oleh *Mayo Clinic* pada masa itu bertujuan untuk mengetahui *D-penicillamine* sebagai *treatment* obat untuk penyakit PBC dengan mempertimbangkan juga variabel-variabel lain seperti adanya gejala Asites, Hepatomegali, *Spider* atau adanya varises esofagus, dan variabel gejala PBC lainnya. Penulis melakukan penelitian pada skripsi ini dengan tujuan untuk

mengetahui *D-penicillamine* sebagai *treatment* obat untuk penyakit PBC dengan hanya melihat variabel status (hidup/tidak) dan variabel *treatment* obat yang didapatkan pasien selama masa pengumpulan data rentang sepuluh tahun tersebut dan menyelesaikan penelitian dengan ilmu statistika. Berdasarkan hal itu, penulis menggunakan analisis survival dengan metode *Kaplan-Meier* dan *Log-Rank* untuk mengetahui *D-penicillamine* sebagai *treatment* obat untuk penyakit PBC.

### 3.2 Jenis dan Sumber Data

Jenis data yang digunakan adalah data sekunder yang bersumber dari rekam medis pasien rawat inap penderita PBC yang dirujuk untuk dirawat di *Mayo Clinic*. *Mayo Clinic* berlokasi di Amerika Serikat yang berpusat di wilayah Arizona, Florida, dan Minnesota. Selama perawatan tersebut, *Mayo Clinic* memberi *treatment* yang berbeda pada pasien-pasien guna menguji *D-penicillamine* untuk pasien PBC. Sebanyak 418 pasien pengidap PBC dibagi menjadi tiga kelompok yaitu pasien yang diberi obat *placebo*, *D-penicillamine*, dan NA (tidak diketahui *treatment* obat yang diberikan). *Mayo Clinic* mendata banyak pasien yang menerima transplantasi hati, banyak pasien yang meninggal akibat penyakit ini, dan banyak pasien yang masih bertahan hingga melebihi lama waktu pengumpulan data berakhir (data tersensor).

### 3.3 Variabel Penelitian

Terdapat tiga variabel dalam penelitian ini untuk mendapatkan estimasi fungsi survival agar memperoleh kurva Kaplan-Meier, yaitu waktu terjadinya *event*, waktu terjadinya data tersensor, dan pengelompokan pasien berdasarkan pemberian jenis obat. Waktu terjadinya *event* diindikasikan dengan kematian pasien. Waktu terjadinya data tersensor diindikasikan dengan pasien yang tidak mengalami kematian selama masa pengamatan, *loss to follow up* yaitu pasien menghilang selama masa pengamatan, *Withdraw* yaitu pasien mengundurkan diri dari pengamatan, atau pasien terpaksa diberhentikan dari pengamatan. Selain itu, pengunduran diri pasien dari pengamatan yang disebabkan oleh penerimaan transplantasi hati dikategorikan sebagai data tersensor pada penelitian ini. Pasien dikelompokkan berdasarkan pemberian jenis obat, yaitu pasien yang diberi obat *placebo*, *D-penicillamine*, dan NA (*treatment* yang tidak diketahui).

Ferennia Putri, 2024

LOG-RANK TEST SEBAGAI LANJUTAN DARI METODE KAPLAN-MEIER DALAM ANALISIS SURVIVAL  
MENGUNAKAN BAHASA R (Studi Kasus: Treatment *D-penicillamine* terhadap Peluang Tahan  
Hidup Pasien Primary Biliary Cirrhosis (PBC) di Mayo Clinic)

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

Variabel bebas yang digunakan dalam penelitian ini adalah jenis obat yang diberikan kepada pasien karena obat dapat mempengaruhi tumbuh kembang penyakit PBC pada pasien menjadi lebih lambat atau tidak. Variabel terikat yang digunakan dalam penelitian ini adalah waktu terjadinya kejadian dan waktu terjadinya data tersensor. Berikut kategori variable terikat:

0 = pasien mengalami data tersensor ( $C = Censoring$ ,  $CL = Censoring\ due\ to\ tx$  (transplantasi hati))

1 = pasien mengalami kejadian atau *event* yang diindikasikan dengan kematian ( $D = Death$ )

### 3.4 Langkah Penelitian

Berikut ini adalah langkah-langkah yang diperlukan untuk membentuk kurva estimasi fungsi survival dengan Kaplan-Meier serta perbandingan dari ketiga kelompok menggunakan *Log-Rank Test* dengan program R:

1. Studi literatur
2. Mengumpulkan data pasien *Mayo Clinic* pengidap PBC dalam rentang sekitar 10 tahun dimulai dari tahun 1974.
3. Menentukan *treatment* pengobatan sebagai faktor yang dapat berpengaruh pada ketahanan hidup pasien PBC.
4. Membagi data pasien menjadi tiga kelompok, yaitu pasien yang diberi *treatment* pemberian obat *placebo*, *D-penicillamine*, dan NA (*treatment* yang tidak diketahui).
5. Menghitung ketahanan hidup  $S(t)$  pasien dengan metode Kaplan-Meier dari setiap kelompok dengan *code* dalam R seperti berikut.

```
> pbc <- read_excel("lokasi dataset dalam desktop device")
      : input dataset
> view(pbc) : untuk melihat data dalam jendela Editor
> pbc      : untuk melihat data dalam jendela Console
> library(survival) : installasi package analisis survival
> with(pbc, Surv(N_Days, Status)) : untuk melihat pemusatan data
dari data lengkap dan data tersensor
> summary(pbc, Surv(N_Days, Status)) : waktu terjadinya event dan
waktu terjadinya data tersensor
```

Ferennia Putri, 2024

LOG-RANK TEST SEBAGAI LANJUTAN DARI METODE KAPLAN-MEIER DALAM ANALISIS SURVIVAL MENGGUNAKAN BAHASA R (Studi Kasus: Treatment D-penicillamine terhadap Peluang Tahan Hidup Pasien Primary Biliary Cirrhosis (PBC) di Mayo Clinic)

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

```
> km_pbc <- survfit(Surv(N_Days,Status)~Drug, data = pbc)
      : pendefinisian perhitungan ketahanan hidup  $S(t)$  tiap kelompok
> km_pbc      : untuk mengetahui banyaknya data tiap kelompok treatment
dan banyak event yang terjadi di setiap kelompok
> summary(survfit(Surv(N_Days,Status)~Drug, data = pbc))
      : untuk mendapatkan hasil atau output perhitungan fungsi survival atau
ketahanan hidup  $S(t)$  tiap kelompok
```

6. Menguji keakuratan hasil fungsi survival yang didapatkan dari *code* R di atas dengan mengestimasi persamaan yang mungkin dari fungsi survival tersebut kemudian memilih persamaan terbaik dilihat dari error terkecil yang dihasilkan dari metode RMSE. Setelah itu, peramalan dari beberapa data fungsi survival dilakukan dan diuji kecocokannya dengan *Structural Equation Model* (SEM).
7. Membuat plot kurva Kaplan-Meier hasil perhitungan ketahanan hidup  $S(t)$  dari setiap kelompok dengan *code* dalam R seperti berikut:

```
> plot(km_pbc, conf.int = F, mark.time = T, col =
c("coral3","green","cyan3"), lty = 1, lwd = 10, cex = 2, xscale=
365, xlab = "Tahun", ylab = "S(t)", firstx = 41, ymin=0.25, main =
" Kaplan-Meier DRUGS", las = 1, font.main = 11, col.main =
"black",cex.main = 2, font.axis = 11, font.lab =11, col.lab =
"black", cex.lab=1.5, cex.axis=1.4)
```

Keterangan *Arguments* yang diisi pada *code* di atas:

1. `km_pbc` : data yang sudah didefinisikan pada *code* sebelumnya
2. `conf.int = F` : kurva interval kepercayaan yang diisi dengan ‘F’ atau *False* yang artinya tidak melampirkan plot interval kepercayaan. Hal tersebut dilakukan karena tidak ideal jika terdapat strata atau kelompok pada kurva Kaplan-Meier
3. `mark.time=T` : penandaan waktu tersensor pada kurva dilampirkan
4. `pch=numeric` : tidak digunakan karena tidak diperlukan penandaan khusus atau simbol pada data tersensor (akan mengganggu plot jika digunakan)
5. `col= "color code"` : pemberian warna pada setiap kurva kelompok
6. `lty=1` : pemberian tipe garis pada kurva, default dari argument tersebut bernilai 1 yang artinya tipe garis pada tiap kurva adalah garis biasa (tanpa putus-putus)
7. `lwd=10` : pemberian ketebalan garis tiap kurva

Ferennia Putri, 2024

LOG-RANK TEST SEBAGAI LANJUTAN DARI METODE KAPLAN-MEIER DALAM ANALISIS SURVIVAL  
MENGUNAKAN BAHASA R (Studi Kasus: Treatment D-penicillamine terhadap Peluang Tahan  
Hidup Pasien Primary Biliary Cirrhosis (PBC) di Mayo Clinic)

Universitas Pendidikan Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

8. `cex=2` : pemberian tipe ketebalan garis tanda waktu tersensor.
9. `log=T/F` : tidak digunakan karena kurva tidak bersifat logaritmik
10. `xscale = 365` : pemberian konversi angka pada sumbu-x dari hari ke tahun
11. `yscale=numeric` : tidak diperlukan pemberian konversi angka pada sumbu-y
12. `xlim, ylim` : tidak diperlukan batas opsional untuk wilayah plot
13. `xmax` : tidak diperlukan maksimum koordinat plot horizontal
14. `fun` : tidak diperlukan karena kurva tidak bersifat logaritmik
15. `xlab = "Tahun"` : pemberian nama Tahun untuk sumbu-x sebagai waktu *event* atau waktu data tersensor terjadi
16. `ylab = "S(t)"` : pemberian nama S(t) dari sumbu-y sebagai fungsi survival tiap waktu *event* atau waktu data tersensor terjadi
17. `xaxs="r"` : tidak diperlukan pemberian tipe kurva yang menyentuh sumbu-y
18. `conf.times` : tidak diperlukan penempatan interval kepercayaan pada kurva
19. `firstx = 41` : penempatan 41 sebagai nilai sumbu-x awal karena nilai tersebut adalah waktu awal kejadian atau *event* terjadi
20. `ymin=0.25` : penempatan 0.25 sebagai nilai minimal sumbu-y supaya plot terlihat lebih jelas
21. `main = " Kaplan-Meier DRUGS"`: pemberian nama judul dari grafik
22. `las = 1` : pemberian tipe letak angka-angka pada sumbu-x dan sumbu-y dengan 1 sebagai *default* dari tipe tersebut (tulisan vertical)
23. `font.main = 11` : pemberian font tipe nomor 11 untuk judul grafik kurva
24. `col.main = "black"` : pemberian warna hitam pada judul grafik kurva
25. `cex.main = 2` : pemberian ukuran tulisan judul grafik kurva
26. `font.axis = 11` : pemberian font angka/*value* pada sumbu-x dan sumbu-y pada grafik kurva
27. `font.lab = 11` : pemberian font nama atau judul pada sumbu-x dan sumbu-y pada grafik kurva

28. `col.lab = "black"` : pemberian warna nama atau judul pada sumbu-x dan sumbu-y pada grafik kurva
29. `cex.lab = 1.5` : pemberian ukuran nama atau judul pada sumbu-x dan sumbu-y pada grafik kurva
30. `cex.axis = 1.4` : pemberian ukuran angka/*value* pada sumbu-x dan sumbu-y pada grafik kurva

Pemberian keterangan untuk tiap kelompok kurva dapat dilakukan *code*:

```
> legend(0,0.5, legend=c("D-penicillamine ", "NA", "Placebo"),
lty=1,lwd=8, col=c("coral3","green","cyan3"),text.font=11,
cex=0.9, box.lwd=1, box.col="white")
```

Keterangan *Arguments* yang diisi pada *code* di atas:

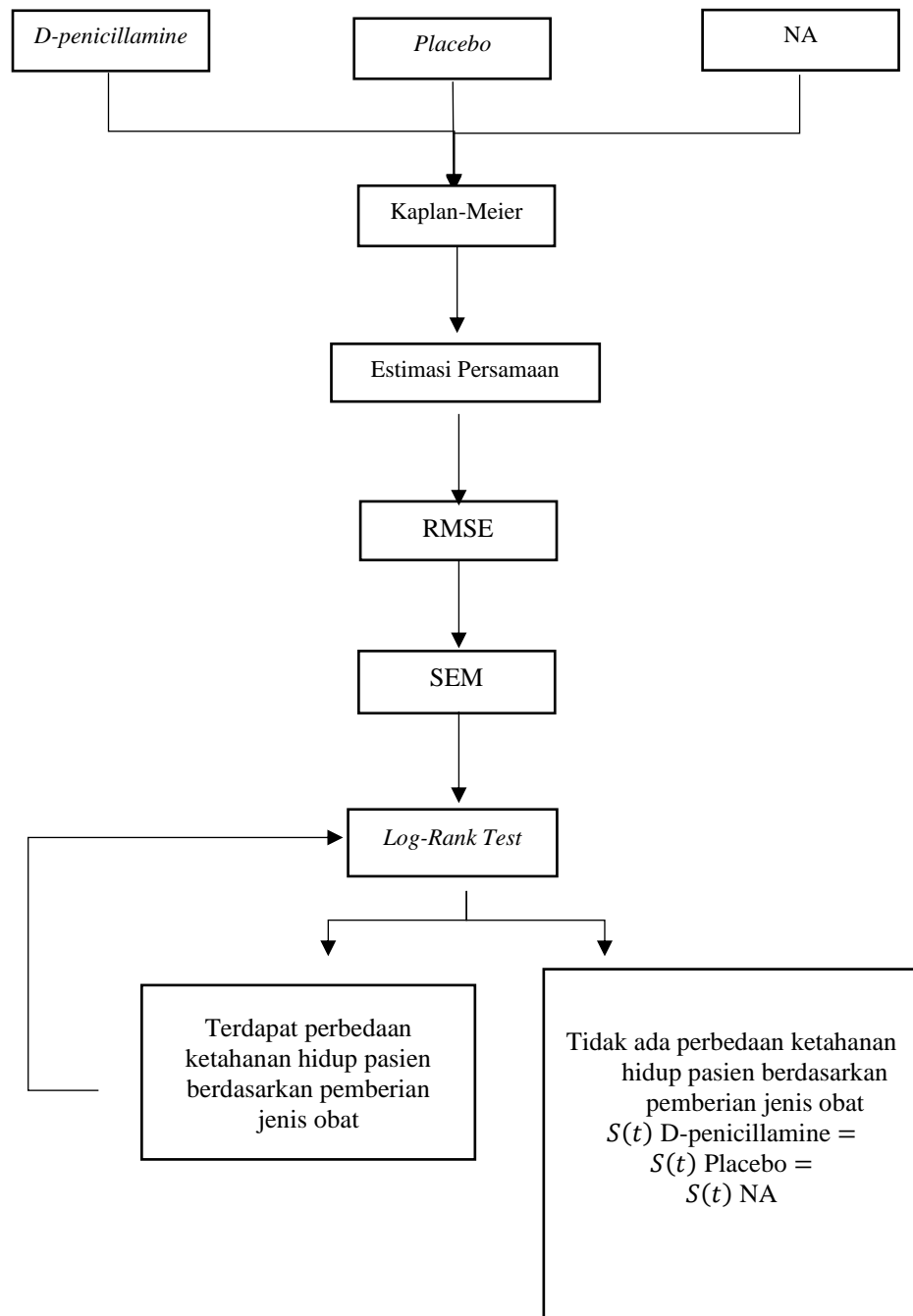
1. `legend` : fungsi ini digunakan untuk menambahkan keterangan kurva pada plot
  2. `x,y = 0,0.5` : koordinat x dan y yang akan digunakan untuk memposisikan keterangan
  3. `legend = c("D-penicillamine ", "NA", "Placebo")`: penambahan karakter atau ekspresi dari kurva untuk muncul pada keterangan. *Argument* ini baik untuk strata atau kelompok lebih dari kurva
  4. `lty=1` : menunjukkan tipe garis pada keterangan
  5. `lwd=8` : menunjukkan ketebalan garis pada keterangan
  6. `col=c("coral3","green","cyan3")` : menunjukkan warna garis pada garis keterangan sesuai dengan warna garis kurva
  7. `text.font=11` : menunjukkan font pada keterangan
  8. `cex=0.9` : menunjukkan ukuran box keterangan
  9. `box.lwd=1` : menunjukkan ketebalan box keterangan
  10. `box.col="white"` : menunjukkan warna garis box keterangan
8. Menguji apakah terdapat perbedaan ketahanan hidup  $S(t)$  antar kelompok dengan metode *Log-Rank Test*. Selama tahap ini, dilakukan pencarian nilai observasi dan ekspektasi dari setiap kelompok untuk memperoleh hasil statistik uji atau nilai  $\chi^2_{hitung}$  yang akan dibandingkan dengan  $\chi^2_{tabel}$ . Selain itu, *p-value* akan diperoleh yang bisa dibandingkan dengan nilai *alpha* atau taraf

signifikansi yang digunakan. Perhitungan tersebut bisa dilakukan dengan *code* R seperti berikut:

```
> survdiff(Surv(N_Days, Status)~Drug, data=pbcc) : hasil atau output perhitungan Log-Rank Test pada data pbcc
```

9. Membuat kesimpulan dan interpretasi dari hasil perhitungan ketahanan hidup  $S(t)$  pasien berdasarkan pemberian jenis obat dengan metode Kaplan-Meier dan hasil perbandingan pemberian jenis obat berdasarkan nilai statistik uji yang didapatkan dari *Log-Rank Test*.
10. Apabila hasil dari *Log-Rank Test* menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan ketahanan hidup antara ketiga *treatment* maka tahap dihentikan dan dapat diambil simpulan.
11. Apabila hasil dari *Log-Rank Test* menyatakan bahwa terdapat perbedaan ketahanan hidup antara ketiga *treatment* maka tahap dilanjutkan dengan pengujian *Log-Rank Test* dengan *treatment* berpasang-pasangan.
12. Melakukan pengujian Kaplan-Meier dan *Log-Rank Test* dari *placebo* dengan *D-penicillamine*. Setelah itu, pengujian Kaplan-Meier dan *Log-Rank Test* dari *placebo* dengan NA (*treatment* yang tidak diketahui) Kaplan-Meier dan *Log-Rank Test* dari *D-penicillamine* dengan NA (*treatment* yang tidak diketahui). Hal tersebut dilakukan supaya dapat diketahui pasangan kelompok mana yang menyatakan terdapat perbedaan ketahanan hidup pasien. Berdasarkan hal itu dapat diketahui apakah ketahanan hidup variabel berbeda secara keseluruhan atau sebagian variabel.

### 3.5 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Diagram Alir